

## КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕОРИИ МЕХАНОСТАТА. ЧАСТЬ I. МЕХАНИЗМЫ РЕОРГАНИЗАЦИИ АРХИТЕКТУРЫ СКЕЛЕТА

А.С. Аврунин<sup>1</sup>, Р.М. Тихилов<sup>1</sup>, И.И. Шубняков<sup>1</sup>, Л.К. Паршин<sup>2</sup>, Б.Е. Мельников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,

директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов

<sup>2</sup>Кафедра сопротивления материалов СПб государственного политехнического университета, заведующий кафедрой – д.т.н. профессор Б.Е. Мельников  
Санкт-Петербург

Проведен критический анализ теории механостата. Показано, что целью постоянного моделирования и остеокластно-остеобластного ремоделирования не является обеспечение необходимого запаса прочности структур скелета и снижение риска перелома. Установлено, что на каждом уровне иерархической организации скелета существуют и другие механизмы его реорганизации. Функционирование этой системы механизмов контролируется остеоцитами и целенаправленно обеспечивает два эффекта: первый – сохранение деформируемости костных структур соответственно требуемой производительности конвекционного механизма перемещения жидкости по лакунарно-канальцевой системе, второй – оптимизация поперечного сечения полостей лакунарно-канальцевой системы, соответственно требуемому уровню ее пропускной способности для потока жидкости. В результате параметры механо-метаболической среды, окружающей остеоциты сохраняются в гомеостатических пределах, что повышает жизнеспособность клеток, а следовательно, костной ткани и скелета в целом. Однако это происходит зачастую за счет снижения прочностных свойств костных структур.

**Ключевые слова:** теория механостата, механизмы реорганизации кости, иерархическая организация скелета.

## CRITICAL ANALYSIS OF THE MECHANOSTAT THEORY. PART I. REORGANIZATION MECHANISMS OF SKELETAL ARCHITECTURE

A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, I.I. Shubnyakov, L.K. Parshin, B.E. Melnikov

The paper contains a critical analysis of the mechanostat theory. It is shown that for continuous modeling and osteoclastic-and-osteoblastic remodeling is not providing the necessary safety margin of skeletal structures and reduce risk of fractures. It is established that at each level of the hierarchical organization of a skeleton there are also other mechanisms of its reorganization.

The functioning of this system is controlled by mechanisms of osteocytes and purposefully provides two effects: the first – preservation of bone structures deformability according to demanded productivity of convective fluid movement mechanism of a lacunary-tubular system, second – the optimization of the cross-section of the cavities of a lacunary-tubular system, respectively, the required level of throughput for the flow of fluid. As a result, the parameters of mechanical-metabolic environment surrounding the osteocytes are stored in the homeostatic limits, which increases cell viability, and hence bone and skeleton as a whole. However, this is often at the expense of the strength properties of bone structures.

**Keywords:** mechanostat, bone reorganization, skeleton hierarchical organization.

Согласно доминирующей теории механостата, разработанной Н.М. Frost [36, 37, 55, 85, 90], этот термин включает в себя комбинацию всех ответов костной ткани на действие механических и немеханических факторов. Цель этих ответов – сформировать необходимый запас прочности скелета в каждой его точке для предотвращения спонтанных переломов при повседневных нагрузках. Согласно данной концепции, ответы на механические факторы возникают после отклонения величины де-

формаций<sup>1</sup> костной ткани за пределы физиологических порогов. Немеханические факторы (костномозговые медиаторы, гормоны и др.) модулируют величину этих порогов и/или развитие последующих реакций, контролируя таким образом прочностные свойства кости. Например, если в результате этой модуляции пороги становятся выше, механически ненужная костная ткань удаляется, снижая тем самым прочностные свойства костных структур. Если же пороги снижаются, происходит прирост

<sup>1</sup>Деформация – относительное изменение размеров объекта, вызванное нагрузкой. В биомеханике деформации выражают в единицах микродеформаций ( $\mu\text{s}$ ), где  $1000 \mu\text{s}$  – изменение размеров объекта на 0,1% его первоначальной длины,  $10000 \mu\text{s}$  – на 1% и  $100000 \mu\text{s}$  – на 10%.

костной массы, и прочность данных структур увеличивается. Эти колебания массы кости возникают в процессе адаптивного моделирования и остеокластно-остеобластного ремоделирования (ООР) костей [36, 37, 55, 85, 90].

Таким образом, концепция механостата базируется на трех постулатах:

**Постулат 1.** Первичная цель механостата – сформировать достаточный запас прочности костных структур, позволяющий выполнять повседневные локомоторные функции.

**Постулат 2.** Существуют только два механизма реорганизации архитектуры скелета – моделирования и ООР.

**Постулат 3.** Снижение прочностных свойств структур кости вызвано разбалансированием процессов моделирования и ООР под влиянием регуляторно-метаболических сдвигов.

Эти постулаты соответствуют современным представлениям об основных функциях скелета, нарушение которых при большинстве заболеваний вызвано снижением прочностных свойств согласно постулату 3 в результате разбалансирования процессов моделирования и ООР [54, 55]. В классической форме выделяют следующие функции [16]:

- опорная: достигается прикреплением мягких тканей и органов к различным частям скелета;

- движения<sup>2</sup>: кости являются рычагами, соединенными подвижными сочленениями, рычаги приводятся в движение мышцами;

- защиты: образование из отдельных костей костного канала и черепно-мозговой коробки для защиты органов нервной системы; грудной костной клетки – для защиты сердца, легких и т.д.;

- обменная: обеспечивает поддержку параметров минерального гомеостаза, так как скелет содержит основную массу минеральных солей организма.

Из вышеперечисленных функций выполнение первых трех прямо зависит от прочности костных структур, патологическое снижение которой возникает в результате преобладания резорбтивных процессов [55, 69, 70]. Нарушение четвертой функции – обмена кальция – также приводит к преобладанию резорбтивных процессов и формированию отрицательного костного баланса [40, 57], т.е. потере костной массы и, соответственно, снижению прочности костей [65, 71]. Поэтому в клинической практике именно дисбаланс между резорбтивными и синтетическими процессами считается патогенетически обоснованной мишенью методов профилактики

и лечения патологии скелета [21, 40, 44, 47, 57, 65]. Другими словами, предполагается, что эти методы должны обеспечить клинически необходимые уровни подавления резорбтивной функции остеокластов и стимуляции синтетической функции остеобластов.

Однако, несмотря на то, что теория механостата широко используется для объяснения особенностей развития физиологических и патологических процессов в скелете, результаты наших исследований и анализа литературы позволяют утверждать, что в последние десятилетия накоплен большой массив фактического материала, ставящий под сомнение корректность вышеизложенных постулатов.

**Цель исследования** – критический анализ теории механостата.

Как видно из изложенного, важнейшим элементом теории механостата является формирование физиологически требуемого запаса прочности костных структур. Однако для достижения этой цели, согласно теории адаптации [14], в организме в процессе филогенеза должны были сформироваться два типа механизмов. Первый обеспечивает адаптивную коррекцию архитектуры костных структур соответственно изменению повседневных нагрузок. Согласно теории механостата, эту функцию выполняют адаптивное моделирование и ООР скелета. Второй гипотетический механизм должен обеспечить постоянное тестирование прочности костных структур в каждой точке скелета. Только присутствие последнего позволит не только определить локусы снижения прочности, но и контролировать степень ее восстановления. В связи с этим возникает вопрос: возможно ли *in vivo* существование подобного механизма тестирования?

**Тестирование прочностных свойств** с позиций механики деформируемого твердого тела требует приложения к исследуемому объекту разрушающей нагрузки. Только в этом случае можно определить его предельные характеристики [18]. Однако такие механизмы тестирования *in vivo* не могут существовать, так как ведут к перелому. То есть, степень прочности можно определить только в экспериментальных условиях *in vitro* [66]. Следовательно, существование гипотетического механизма, постоянно контролирующего прочностные свойства скелета в каждой его точке, сомнительно. В этой связи возникает вопрос: корректно ли рассматривать постоянно происходящее моделирование и ООР как адаптивную реакцию, обеспечивающую в физиологических услови-

<sup>2</sup>Совмещение функций опоры и движения обеспечивают несущую функцию, т.е. возможность перемещения всего тела в пространстве в условиях действия сил гравитации.

ях сохранение прочностных свойств костных структур, если отсутствует механизм, тестирующий эти свойства.

*Моделирование и ООР*, что доказано экспериментально, представляют собой адаптивный ответ на отклонение величины деформаций костных структур за пределы физиологических порогов [36, 37, 55, 85, 90]. При этом до настоящего времени никто не смог показать *in vivo*, что этот адаптивный ответ инициирован снижением прочностных свойств костных структур. Наоборот, показано, что это снижение происходит в результате ООР [36, 37, 55, 85, 90]. То есть, именно величина деформаций, а не величина разрушающей нагрузки инициирует адаптивную перестройку скелета, что соответствует основным принципам теории адаптации [14]. Другими словами, у практически здоровых лиц до потери ими репродуктивной функции нарушение целостности костей (перелом) – относительно редкое событие, происходящее только в условиях экстремальных нагрузок [71] и поэтому не может инициировать постоянное моделирование и ООР [69, 70]. Поэтому сомнительно, что первичной целью непрерывной, тонкой подстройки архитектуры костей к изменению нагрузки у практически здоровых лиц 30-35-летнего возраста является формирование требуемого запаса прочности, тем более, что в обычных условиях этот запас детерминирован генетически [55, 84].

В то же время у лиц пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с хроническими заболеваниями низкоэнергетические переломы возникают значительно чаще [54, 71]. Казалось бы, именно им и требуется высокая функциональная активность гипотетического механизма, тестирующего прочностные свойства костей с последующей инициацией моделирования, и ООР, повышающие прочность костных структур. Однако здесь развиваются противоположные процессы, ведущие, наоборот, к снижению прочностных свойств скелета. Таким образом, исходя из теории адаптации, несоответствие прочных свойств повседневным нагрузкам не может быть причиной инициации постоянного моделирования и ООР скелета. Рассмотрим теперь, может ли необходимость оптимизации параметров минерального гомеостаза быть причиной преобладания резорбтивной функции [41, 57].

***Требуется ли для оптимизации параметров минерального гомеостаза преобладание резорбтивных процессов?*** Согласно теории механостата, при нарушении абсорбции кальция в кишечнике [57] или диетических сдвигах [41, 57] недостаток его поступления в циркуля-

цию компенсируется активацией резорбтивных процессов. В результате снижается костная масса. Однако обращает на себя внимание, что это преобладание начинается в возрасте 30-35 лет у практически здоровых лиц [69, 70], что само по себе вызывает сомнение в корректности данного объяснения. Кроме того, подобная причина предполагает высокую эффективность заместительной терапии кальцием [57]. Однако она эффективна только при значительных диетических нарушениях или патологии кишечника [57]. В подавляющем же большинстве случаев, несмотря на диетические добавки, преобладание резорбтивного элемента в процессе ООР не только сохраняется, но и нарастает с возрастом [57, 69, 70]. Следовательно, теория, объясняющая преобладание резорбтивных процессов необходимостью сохранения параметров минерального гомеостаза в физиологических границах, не является достаточной обоснованной.

Вызывает также сомнение одно из основных положений теории механостата, согласно которому в основе нарушения прочностных свойств скелета лежит дисбаланс функциональной активности остеокластов и остеобластов, вызванный регуляторно-метаболическими сдвигами [37, 55, 56]. Это сомнение возникло после проведенного нами анализа литературы.

***Научно-клинический интерес к исследованию остеокластов, остеобластов и остеоцитов*** мы изучали в базе данных Medline, основываясь на публикациях за период с 1960 по 2010 г. в рецензируемых научных и научно-клинических журналах, используя ключевые слова «osteocytes», «osteoblasts» и «osteoclasts». Установлено, что общее количество публикаций составило 28099, из которых остеоцитам посвящено только 6,7% от их общего числа, а остальным клеткам 58,6% и 34,7% соответственно. Следовательно, существуют огромные различия в наших знаниях об участии в процессах адаптивной перестройки архитектуры скелета остеоцитов, с одной стороны, а остеобластов и остеокластов, с другой. О последних мы знаем несравненно больше и в результате этого получаем два научно-клинических феномена. Во-первых, последним двум клеткам отводят ключевую роль в патогенезе развития заболеваний скелета, независимо от того, рассматривается ли реакция костной ткани на имплантат [77], развитие остеопороза при старении организма [49, 65], репарация перелома [31] и т.п. Во-вторых, при разработке и использовании методов медикаментозного лечения костной патологии основное внимание уделяется препаратам, стимулирующим функцию остеобластов и угнетающим функцию остеокластов [40, 51,

57]. Низкая клиническая эффективность медикаментозных средств этого типа [6, 46, 89] подтверждает некорректность подобного подхода, связанного, в первую очередь, с дисбалансом наших знаний о функции костных клеток.

Однако, несмотря на негативное влияние относительно недостаточного научно-клинического внимания к патогенетической роли остеоцитов в развитии патологии скелета, к настоящему времени накоплен значительный массив данных, позволяющих рассматривать эту клетку в качестве одного из основных регуляторов и контролеров механической<sup>3</sup> и метаболической сред скелета [3, 4, 5, 11, 20, 26, 27, 39, 70, 74, 83, 84]. Это подтверждается тем, что остеоциты контролируют не только процесс резорбции остеокластами костных структур, но и ход отложения костной ткани остеобластами [70], то есть степень сцепленности функционирования остеокластов и остеобластов. В этой связи возникает вопрос, почему именно остеоциты осуществляют подобную контролирующую функцию, какая в этом биологическая целесообразность.

**Биологическая целесообразность функционального контроля и регуляции остеоцитами активности моделирования и ООР** связана с тем, что остеоциты инкорпорированы в костный матрикс [74, 81], а питательные вещества и регуляторы поступают к ним в растворенном виде по лакунарно-канальцевой системе с потоком жидкости [75, 87]. Этот поток инициируется деформациями костного матрикса, возникающими в процессе выполнения локомоторных функций [75]. Другими словами, производительность конвекционного механизма в каждом участке скелета зависит от деформируемости костных структур, которая поддерживается в физиологических пределах моделированием и ООР. При отклонении величины деформаций за пределы нижнего порога растет риск гибели остеоцитов [53, 70, 82] из-за недостаточного удаления шлаков и поступления питательных веществ. Выход за пределы верхнего ведет к их механической травме, названной ранением клетки [24, 73].

Следовательно, с общебиологических позиций именно сохранение жизнеспособности остеоцитов лежит в основе целенаправленной адаптивной перестройки костных структур путем их моделирования и ООР. Другими словами, эти механизмы обеспечивают оптимизацию параметров механо-метаболической среды окружающей остеоциты, т.е. уровень по-

ступления к клеткам питательных веществ, регуляторов и удаление шлаков. Поэтому именно остеоциты, для которых производительность конвекционного механизма является критическим фактором, обладают механосенсорными функциями, позволяющими осуществлять прямой контроль не только величины деформаций окружающего их минерализованного матрикса, но и сдвига напряжения потока жидкости в лакунарно-канальцевой системе [70, 83].

С позиций вышеизложенного авторы настоящей работы считают биологически обоснованной первичной целью адаптивного моделирования и ООР – сохранение жизнеспособности остеоцитов, что обеспечивает функциональные возможности костной ткани и скелета в целом. Происходящие при этом изменения прочностных свойств костных структур – вторичный (побочный) эффект. С этих позиций преобладание резорбтивного компонента ООР, например, при старении организма, биологически обосновано, так как происходит в ответ на гиперминерализацию внеклеточного матрикса на фоне снижения механических нагрузок [1]. В этих условиях повышение активности остеокластов увеличивает пористость костных структур и соответственно их деформируемость [69, 80], оптимизируя тем самым производительность конвекционного механизма за счет снижения прочностных свойств скелета. Таким образом, согласно предлагаемой концепции, синдром потери костной массы, названный остеопорозом, – крайнее проявление универсальных неспецифических процессов в скелете, биологической целью которых является оптимизация параметров механо-метаболической среды, окружающей остеоциты, происходящая за счет существенной потери прочностных свойств скелета и повышения риска перелома при повседневных нагрузках. В связи с тем, что в основе этого снижения лежит дисбаланс ООР, остановимся кратко на алгоритме развития этого типа ремоделирования.

**Остеокластно-osteобластное ремоделирование** детерминировано функционированием костных клеток [55, 65, 84], производных остеокластной и остеобластной линий [12], и их взаимодействием в процессе поэтапного локального замещения старых костных структур новыми. Группы взаимодействующих клеток, названные базисными многоклеточными единицами или костными ремоделирующими единицами, обеспечивают последовательно развитие следующих морфологических событий: активация →

<sup>3</sup>Механическая среда – обобщенное понятие, включающее характерные параметры внешнего механического воздействия на элементы скелета, а также параметры напряженно-деформированного состояния в конкретном участке костной ткани; при этом последние существенно зависят от механических характеристик костных структур не только в данном локусе, но и по всему объему кости, в которой находится рассматриваемый локус.

резорбция → реверсия → формирование → покой [37, 47].

В фазе активации клетки костной поверхности (выстилающие клетки) активируются, а циркулирующие мононуклеарные клетки гемопоэтического происхождения образуют скопления и, сливаясь друг с другом, формируют дифференцированные остеокласты. В фазе резорбции остеокласты растворяют минеральный компонент кости и гидролизуют органический со средней длительностью этого процесса в губчатом веществе подвздошной кости 42 сут, и в компактном – 27 сут. Эти временные интервалы включают финальный период, соответствующий фазе реверсии, продолжительностью 9 сут и 4 сут соответственно. В данный период в лакунах резорбции одновременно с функционирующими остеокластами присутствуют преостеобласты, которые откладывают костную ткань и формируют цементные линии, образно говоря, клей, соединяющий новую и старую кость. В фазе формирования костной ткани остеобласты откладывают органический матрикс (остеоид), который через 25 сут в губчатой и 35 сут в кортикальной кости начинает минерализоваться [37, 45, 70]. Этот алгоритм развития ООР демонстрирует, что преобладание резорбтивной активности остеокластов ведет к увеличению пористости, а синтетической функции остеобластов, наоборот, к ее снижению.

Как уже отмечено выше, согласно теории механостата, существует только два механизма преобразования архитектуры скелета – ООР и моделирование. Однако это представление диссонирует с данными о его многоуровневой иерархической организации [6, 8, 9, 95]. С позиций теории адаптации, логично предположить, что на каждом иерархическом уровне существуют свои механизмы реорганизации его структуры, и эти механизмы функционально взаимосвязаны и организованы в аналогичную многоуровневую систему. Однако, несмотря на значительный объем данных, касающихся рассматриваемой проблемы [3, 4, 11, 25, 28, 29, 30, 35, 62, 82, 94], до настоящего времени они не систематизированы.

### Иерархическая структура механизмов реорганизации архитектуры скелета

**Молекулярный уровень**<sup>4</sup>. В основе реорганизации его архитектуры лежат сдвиги функционирования механизмов синтеза остеоблас-

тами структурных компонентов органического матрикса в локусах формирования костной ткани *de novo* в ответ на действие механических [32, 58] и регуляторно-метаболических [32, 86] стимулов. Эти отклонения представляют собой адаптивную реакцию костных клеток на изменение окружающей их механо-метаболической среды [13] и проявляются изменением соотношения молекул, формирующих органический матрикс. В результате структурные сдвиги возникают в дальнейшем на надмолекулярном<sup>5</sup> и тканевом<sup>6</sup> уровнях [61], а затем реализуются отклонениями пространственной организации минерального матрикса, так как органический является матрицей для его синтеза [13]. Соответственно этому меняются механические свойства костных элементов [1, 2, 6, 8, 9, 10], в том числе их жесткость [22, 38, 94], как, например, при болезни Педжета [62], старении организма [61], лечении глюкокортикоидными гормонами [48] и др. [61]. То есть на молекулярном уровне закладываются условия формирования сдвигов механо-метаболической среды, окружающей остециты. Эти механизмы объединены термином «механизмы локальных качественных количественных изменений спектра, синтезируемых остеобластами структурных компонентов органического матрикса» (рис. 1).

**Надмолекулярный уровень.** Действие механизмов его реорганизации проявляется изменением связей и геометрии коллагеновых фибрилл, отклонениями их ориентации и взаимодействия коллагена и гидроксиапатита [94]. Эти сдвиги формируются при remodelировании как функция возраста и вызваны образованием неферментативных перекрестных сшивок коллагена, меняющих структуру молекул и ограничивающих межмолекулярные пространства [93].



Рис. 1. Схема взаимодействия механизмов реорганизации архитектуры скелета

<sup>4</sup>Молекулярный уровень – спектр и соотношение органических молекул (рассматриваются процессы от начала их внутриклеточного синтеза до начала формирования из них в перичеллюлярном пространстве надмолекулярных комплексов) [6].

<sup>5</sup>Надмолекулярный уровень – формирование надмолекулярных комплексов в перичеллюлярном пространстве с последующим включением в их состав минералов [6].

<sup>6</sup>Тканевый уровень – объединение надмолекулярных комплексов в грубо-волокнистые и пластинчатые структуры костной ткани [6].

Действие этих механизмов проявляется также отклонениями при формировании надмолекулярных комплексов с участием остеопоптина. Эти комплексы в норме сосредоточены преимущественно смежно с гаверсовыми каналами. В патологических условиях, например, при болезни Педжета, такое распределение остеопоптина встречается только в 19% случаев при остеолитической форме болезни и в 62% – при склеротической [62]. В первом случае изменения жесткости костных структур существенно выше, чем во втором [17].

Формирование вышеописанных сдвигов ведет к неоднородности механических свойств по объему кости и соответствующим отклонениям в производительности конвекционного механизма, а, значит, и параметров механической и метаболической сред, окружающей остеоциты. На рисунке 1 эти механизмы объединены термином «механизмы формирования локальных сдвигов в структуре надмолекулярных комплексов органического матрикса».

**Тканевой уровень** обеспечен тремя группами механизмов его реорганизации.

1. *Механизмы минерализации органического матрикса* делятся на два типа. Первый обеспечивает быструю (недели) минерализацию органического матрикса после его формирования *de novo* до  $\approx 75\%$  от максимально возможной степени; второй – последующую медленную (годы) минерализацию этих участков, достигающую  $\approx 95\%$  [25, 28] (рис. 2). Результаты их функционирования носят необратимый характер и ведут к постепенному снижению деформируемости костных структур соответственно увеличению степени их минерализации [64]. В результате снижается производительность конвекционного механизма и ухудшаются параметры механо-метаболической среды, окружающей остеоциты.

2. *Механизмы переориентации протеингликанов (оболочка остеоцитов) в лакунарно-канальцевой системе* активируются в ответ на механическую нагрузку и обеспечивают сдвиг длинных осей молекул протеингликанов по отношению к направлению осей фибрилл коллагена ( $\approx 5^\circ$ ). Степень этой переориентации зависит от величины пиковой деформации и

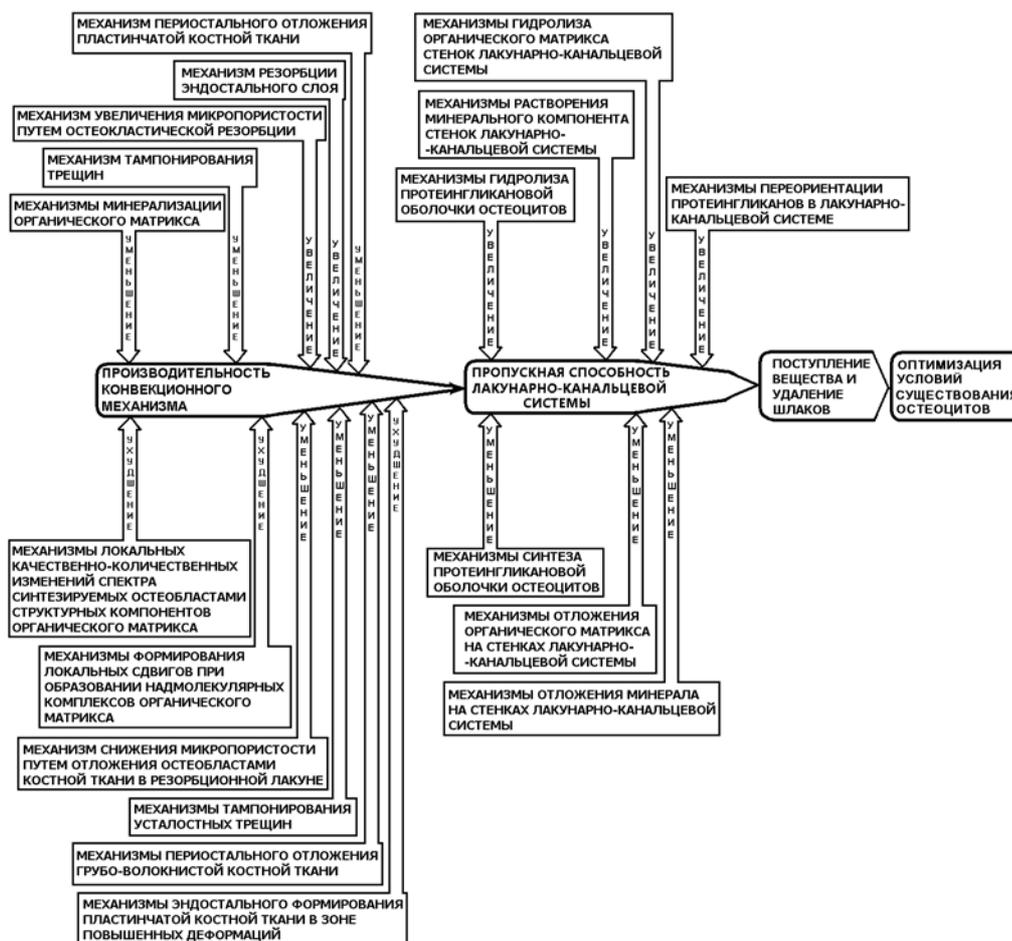


Рис. 2. Скорость включения  $^{32}\text{P}$  и формирования минеральных солей в зависимости от возраста остеона (модифицированный авторами) [32]

сохраняется 24–48 часов. Этот сдвиг вызван взаимодействием перемещаемых конвекционным потоком жидкости ионов с высоко заряженными протеингликанами [82]. По нашему мнению, подобная пространственная переориентация меняет пористость протеингликанового геля охватывающего остециты, что влияет на сопротивление движению жидкости с растворенными молекулами.

3. *Механизмы остеоцитарного ремоделирования* подразделяются на шесть функциональных групп [3, 4, 11]:

**А.** Механизмы гидролиза протеингликановой оболочки (геля) остецитов. Последние секретируют ферменты, гидролизующие эти молекулы [29, 30, 68, 76]. В результате увеличивается ее пористость и повышается пропускная способность геля для потока жидкости с растворенными в ней молекулами, что облегчает поступление к остецитам вещества и удаление от них шлаков.

**Б.** Механизмы синтеза протеингликановой оболочки остецитов. Остециты в синтетической фазе продуцируют ее компоненты [29, 60, 68, 76]. В результате плотность оболочки увеличивается, а пористость уменьшается. Соответственно падает ее пропускная способность для молекул, перемещаемых потоком жидкости в лакунарно-канальцевой системе.

**В.** Механизмы растворения минерального компонента стенок лакунарно-канальцевой системы. В определенных метаболических состояниях остециты выделяют в окружающую среду молочную, лимонную и другие органические кислоты [33, 34, 72], локально снижая рН и иницируя растворение минеральных стенок лакунарно-канальцевой системы в этой зоне [15, 19, 23, 29, 30, 50, 60, 63, 68, 76, 88]. Например, анаэробные условия иницируют этот феномен через 2 часа [33, 34]. В результате на стенках лакунарно-канальцевой системы остается только менее жесткий органический компонент, что влияет на сопротивление потоку жидкости и, соответственно, на поступление к остецитам вещества и удаления от них шлаков.

**Г.** Механизмы гидролиза органического матрикса стенок лакунарно-канальцевой системы. Остециты секретируют ферменты, гидролизующие органический матрикс стенок лакунарно-канальцевой системы после его деминерализации. В результате увеличивается площадь поперечного сечения полостей [19, 29, 30, 42, 50, 60, 67, 68, 76] и соответственно их пропускная

способность для потока жидкости и растворенных в ней молекул.

**Д.** Механизмы отложения органического матрикса на стенках лакунарно-канальцевой системы. В синтетической фазе остециты секретируют структурные компоненты органического матрикса, которые откладываются на стенках лакунарно-канальцевой системы и уменьшают ее сечение в зоне активности клеток [19, 29, 52, 60, 67, 68, 76]. В результате уменьшается пропускная способность канальцев для конвекционного потока жидкости и, соответственно, снижается поступление к остецитам растворенных в ней молекул.

**Е.** Механизмы отложения минерального компонента на стенках лакунарно-канальцевой системы. Остециты способствуют отложению минерального компонента на вновь синтезированных элементах органического матрикса стенок лакунарно-канальцевой системы [19, 29, 52, 60, 63, 68, 76]. В результате они становятся более жесткими, что влияет на пропускную способность потока жидкости и, следовательно, на поступление к остецитам растворенных в ней молекул.

**Структурно-функциональный уровень<sup>7</sup> и уровень органообразующих структур<sup>8</sup>.** Реорганизацию элементов этих уровней контролируют три группы механизмов.

1. *Механизм формирования микропористости путем остеокластной резорбции* обеспечивает образование блюдцеобразных углублений  $\approx 40$  мкм в губчатой кости и конусовидных полостей  $\approx 2,5$  мм длиной и  $\approx 150$  мкм диаметром в кортикальной [47]. Рост микропористости повышает деформируемость костных структур под нагрузкой [80], увеличивая производительность конвекционного механизма и, соответственно, поступления растворенных молекул к остецитам (см. рис. 1). Однако эта оптимизация механо-метаболической среды, окружающей остециты, происходит за счет снижения прочностных свойств костных структур. Классическим примером этого феномена в клинической практике является увеличение микропористости при иммобилизации [78], то есть в условиях снижения нагрузок.

2. *Механизм уменьшения резорбционной микропористости путем отложения костной ткани остеобластами* ведет к снижению деформируемости. Балансовые отношения между резорбцией и отложением матрикса отражают функционирование системы локальной регу-

<sup>7</sup>Структурно-функциональный уровень – объединение костных пластинок в остеоны и трабекулы (полуостеоны) [6].

<sup>8</sup>Уровень органообразующих структур – объединение остеонов и полуостеонов в кортикальный слой (компактное вещество) и губчатое вещество [6].

ляции деформируемости костных структур. В результате оптимизируется конвекционный поток жидкости, обеспечивая требуемые изменения параметров механо-метаболической среды, окружающей остеокласты [1].

3. *Механизм тампонирующего отложения в них костной ткани остеобластами без предварительной резорбции открыт* А. Boyde с соавторами [35], которые отмечают, что эта способность клеток продуцировать костные швы в таких узких пространствах удивительна, так как эти швы настолько тонкие, что трудно даже предположить возможность «комфортного» функционирования остеобластов в этой зоне при отсутствии других клеток и капилляров. По мнению А. Boyde [35], это общий механизм репарации, происходящей без предварительной резорбции, то есть без дополнительного локального механического ослабления кости, и аналогичен моделированию костных структур в условиях перегрузки. Он обеспечивает оптимизацию параметров механо-метаболической среды, окружающей остеокласты в условиях повышенной нагрузки и соответственно высоких деформаций.

**Органный уровень<sup>9</sup>** имеет 4 группы механизмов реорганизации.

1. *Механизм резорбции эндостального слоя* кости обеспечивает удаление костной ткани в зонах, где величина деформаций при выполнении обычных локомоторных функций находится за пределами нижнего механосенсорного порога. В результате происходит истончение кортикального слоя кости [93] и соответствующее увеличение деформируемости костных структур при одной и той же нагрузке. Это сопровождается ростом производительности конвекционного механизма движения жидкости по лакунарно-канальцевой системе. С клинических позиций данный тип адаптации не оптимален, так как уменьшает прочностные свойства кости, например, в условиях длительного постельного режима, при старении и др.

2. *Механизм периостального отложения грубоволокнистой костной ткани* обеспечивает бескомпромиссный взрывчатый, не имеющий градаций ответ на превышение верхнего порога деформаций. Данный тип адаптационного ответа развивается по принципу «все или ничего», а его регуляция осуществляется на основе простой положительной обратной связи, имеющей два устойчивых состояния: система находит-

ся в покое или реагирует максимально [91]. В результате приращения площади поперечного сечения несущая способность кости увеличивается радикально, так как существенно увеличивается момент инерции<sup>10</sup> поперечного сечения. С позиций биомеханики, это – наиболее эффективный путь снижения величины деформации до пределов физиологического порога [91]. Данный процесс развивается в период быстрого роста организма, сопровождающегося резким увеличением нагрузки на несущие кости скелета [43]. В этих условиях, например, периостальный прирост лучевой кости королевских пингинов достигает 109–171  $\mu\text{м сут}^{-1}$  [45].

Биологическая целесообразность этого процесса состоит в том, что высокие деформации повышают риск механической травмы остеокластов. Этот феномен показан *in vivo* в условиях механического сверхпорогового воздействия ведущего к транзитному разрушению цитоплазматической мембраны, названному «ранением клетки» [24, 73]. Таким образом, подобный тип адаптивной реструктуризации костных элементов предотвращает гибель остеокластов от механической травмы.

3. *Механизмы периостального отложения пластинчатой костной ткани* обеспечивают относительно медленное формирование новой кости [79], масса которой растет пропорционально превышению величины деформаций их верхнего порога. Соответственно, скорость ее формирования уменьшается, когда масса кости становится достаточной, чтобы аннулировать это превышение. Данный градуируемый ответ регулируется по принципу отрицательной обратной связи [91] и также обеспечивает снижение риска травмы клеток, описанный в предыдущем разделе, а, значит, снижает риск гибели остеокластов, способствуя сохранению функционально активной костной ткани.

4. *Механизмы эндостального формирования костной ткани* обеспечивают формирование пластинчатых структур при превышении минимального порога деформаций, что совместимо с концепцией «минимально эффективной деформации» теории механостата. В эксперименте этот порог соответствует деформациям 1050  $\mu\text{с}$  при режиме нагрузки 36 циклов с частотой 2 Гц. После его превышения уровень формирования кости увеличивается линейно с ростом нагрузки. Существующие данные позволяют предположить что клеточные популяции на

<sup>9</sup>Органный уровень – объединение компактного и губчатого вещества в единый костный орган [6].

<sup>10</sup>Момент инерции – численная характеристика поперечного сечения изгибаемого стержня, которая связана с его жесткостью на изгиб; наибольший вклад в величину момента

периостальной и эндостальной поверхностях по-разному отвечают на механическую нагрузку. Периостальные клетки формируют гораздо меньше пластинчатой кости в ответ на деформации той же самой величины [91]. Причина синтеза костной ткани на эндостальной поверхности при повышении уровня деформаций в этой зоне по сути является движением синцития костных клеток в зоны с оптимальными условиями механо-метаболической среды. Ранее этот процесс уже был рассмотрен нами и назван «механотаксис» по аналогии с термином «хемотаксис».

**Суперорганый уровень<sup>14</sup>**. На этом уровне происходит интегральная взаимная подстройка адаптивных изменений архитектуры костей в скелете соответственно индивидуальным особенностям распределения в них внутренних усилий при выполнении повседневных локомоторных функций. Эти скоординированные сдвиги развиваются по «закону трансформации» J. Wolff [96], согласно которому внутренняя архитектура кости соответствует картине траекторий главных растягивающих и сжимающих напряжений, характеризующих внутренние усилия. В результате такой адаптивной подстройки архитектуры величина деформаций костной ткани по всему объёму кости оказывается в пределах физиологических границ [91], оптимизируя производительность конвекционного механизма движения жидкости по лакунарно-канальцевой системе в каждом локусе скелета и тем самым сохраняя значения гомеостатических параметров механо-метаболической среды, окружающей остеоклесты.

### Заклучение

На основании приведенного выше критического анализа теории механостата высказано сомнение, что первичной биологической целью моделирования и ООР является формирование необходимого запаса прочности структур скелета для снижения риска перелома, а преобладание резорбции костной ткани требуется для сохранения параметров минерального гомеостаза в физиологических пределах. В противовес этим представлениям предложена гипотеза, согласно которой первичной биологической целью отмеченных процессов является оптимизация параметров механо-метаболической среды, окружающей остеоклесты, обеспечивающей жизнеспособность этих клеток. В результате сберегаются функциональные возможности

костной ткани и, следовательно, скелета в целом. Снижение запаса прочности согласно этой гипотезе является вторичным эффектом.

Эта оптимизация параметров механо-метаболической среды, окружающей остеоклесты, обеспечивается функционированием иерархически организованной системы механизмов реорганизации костных структур. Несмотря на функциональные различия входящих в эту систему механизмов, по результирующему эффекту они делятся на две группы. Механизмы первой группы увеличивают или уменьшают деформируемость костных структур и тем самым меняют производительность работы конвекционного механизма. Вторая группа механизмов увеличивает или уменьшает пропускную способность лакунарно-канальцевой системы путём изменения поперечного сечения лакун и канальцев. Функциональное взаимодействие этих механизмов обеспечивает постоянную тонкую подстройку поступления питательных веществ и регуляторов к остеоклестам и удаления от них шлаков соответственно метаболическим требованиям клеток в каждом локусе скелета. Таким образом, создаются условия выживания остеоклестов в окружающем минерализованном внеклеточном матриксе, следовательно, сохраняется жизнеспособность костной ткани в скелете в целом. Однако зачастую эта реорганизация происходит за счет ухудшения прочностных свойств скелета и, в конечном счете, диагностируется как остеопороз, что с клинических позиций является неблагоприятным явлением.

### Литература

1. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Шубняков И.И. Механизм жесткости и прочности в норме и при старении организма. Наноразмерная модель. Гений ортопедии. 2008; 3:59-66<sup>15</sup>.
2. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Шубняков И.И. Наноразмерный механизм жесткости и прочности кости. Травматология и ортопедия России. 2008; 2:77-83.
3. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Неинвазивный клинический метод оценки остеоклестарного ремоделирования. Новые возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Ортопедия, травматология и протезирование. 2008; 2:67-74.
4. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? Гений ортопедии. 2008; 1:41-49.
5. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И.

<sup>14</sup>Суперорганый уровень – объединение всех костей в суперорганый комплекс – скелет [6].

<sup>15</sup>С работами А.С. Аврунина можно ознакомиться на сайте <http://www.rniito.org/avrunin.html>.

- Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода. *Морфология*. 2009; 2:66-73.
6. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е., Шубняков И.И. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть I. Теоретическое обоснование. *Травматология и ортопедия России*. 2009; 3:50-58.
  7. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околомедицинские причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. *Гений ортопедии*. 2009; 3:59-66.
  8. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть II. Гипотетическая модель формирования и разрушения связей между объединениями кристаллитов. *Травматология и ортопедия России*. 2010; 1:48-57.
  9. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е., Плиев Д.Г. Иерархия спиральной организации структур скелета. Взаимосвязь структуры и функции. *Морфология*. 2010; 6:69-75.
  10. Аврунин А.С., Мельников Б.Е., Паршин Л.К., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. О физической природе жёсткости и прочности костной ткани. *Научно-технические ведомости СПбГПУ*. 2010; 3:205-210.
  11. Аврунин А.С., Тихилов Р.М. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры. *Морфология*. 2011; 1:86-94.
  12. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопортологии. М.:Новости; 2001. 336 с.
  13. Корнилов, Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб.:МОРСАР АВ; 2001. 296 с.
  14. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.:Нурохиа medical ltd; 1993. 331 с.
  15. Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости. М.:Иностранная литература; 1961. 270 с.
  16. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. СПб.:Гиппократ; 2002. 683 с.
  17. Ревулл П.А. Патология кости. М.:Медицина; 1993. 376 с.
  18. Мельникова Б.Е. ред. Соппротивление материалов. 2-е изд. СПб.:Лань; 2007. 560 с.
  19. Achar J. Physikochemische untersuchungen am lamellaren knochen. *Zeitschrift fur zellforschung und mikroskopische anatomie*. 1935; 23(4):573-88.
  20. Adachi T., Adachi T., Aonuma Y., Tanaka M., Hojo M., Takano-Yamamoto T., Kamioka H. Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: Differences in cell process and cell body. *J. Biomech*. 2009; 42:1989-95.
  21. Agarwall S.K., Judd H.L. Менопауза. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, ред. Остеопороз. СПб., 2000. 381-402.
  22. Akkus O., Polyakova-Akkus A., Adar F., Schaffler M.B. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J. Bone Mineral. Research*. 2003 Jun; 18(6):1012-1019.
  23. Alcobendas M., Baud C.A., Castanet J., Structural changes of the periosteocytic area in viperas aspis (l. (ophidia, viperidae) bone tissue in various physiological conditions. *Calcif Tissue Int*. 1991 Jul; 49(1):53-57.
  24. Amano K., Miyake K., Borke J.L., McNeil P.L. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J Dent Res*. 2007 Aug; 86(8):769-774;
  25. Amprino R., Engstrom A. Studies on X-ray absorption and diffraction of bone tissue. *Acta Anatomica*. 1952. — Vol. XV, Fasc. ½. 1-22.
  26. Anderson E.J., Knothe Tate M.L. Idealization of pericellular fluid space geometry and dimension results in a profound underprediction of nano-microscale stresses imparted by fluid drag on osteocytes. *J Biomech*. 2008 Jun; 41(8):1736-1746.
  27. Arnold J.S., Frost H.M., Buss R.O. The osteocyte as a bone pump. *Clin Orthop Relat Res*. 1971; 78:47-55
  28. Ascenzi A. Bonucci E., Bocciarelli Ds. An electron microscope study of osteon calcification. *J Ultrastruct Res*. 1965 Apr; 12:287-303.
  29. Baud C.A. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clin Orthop Relat Res*. 1968 Jan-Feb; 56:227-36.
  30. Belanger L.F. Osteocytic Osteolysis. *Calcif Tissue Res*. 1969; 4(1):1-12.
  31. Bell K.L. Loveridge N., Jordan G.R., Power J., Constant C.R., Reeve J. A novel mechanism for induction of increased cortical porosity in cases of intracapsular hip fracture. *Bone*. 2000; 27(2):297-304.
  32. Boppart M.D., Kimmel D.B., Yee J.A., Cullen D.M. Time course of osteoblast appearance after in vivo mechanical loading. *Bone*. 1998 Nov; 23(5):409-15.
  33. Borle A.B., Nichols N., Nichols G. Metabolic studies of bone in vitro I. Normal bone. *J Biol Chem*. 1960; 235:1206-10.
  34. Borle A.B., Nichols N., Nichols G. Metabolic studies of bone in vitro. II. The metabolic patterns of accretion and resorption. *J Biol Chem*. 1960; 235:1211-4.
  35. Boyde, A. The real response of bone to exercise. *J Anatomy*. 2003; 203(2):173-89.
  36. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R., Recker R. Bone biology. Part II: formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Instr Course Lect*. 1996; 45:387-399.
  37. Burr D.B. Martin R.B. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J Anat*. 1989; 186(2):186-216.
  38. Burstein A.H., Reilly D.T., Martens M. Aging of bone tissue: mechanical properties. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58(1):82-6;
  39. Cheng B., Zhao S., Luo J., Sprague E., Bonewald L.F., Jiang J.X. Expression of functional gap junctions and regulation by fluid flow in osteocyte-like MLO-Y4 Cells. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(2):249-59.
  40. Chestnut, III C.H. Медикаментозная терапия. Кальцитонин, бисфосфонаты и анаболические стероиды. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. ред. Остеопороз. СПб., 2000. 423-36.
  41. Clark I., Bélanger L. The effects of alterations in dietary magnesium on calcium, phosphate and skeletal metabolism. *Calcif Tissue Res*. 1967; 1(3):204-18.
  42. Cowin S.C. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech*. 2007; 40 Suppl 1:S105-9;
  43. Cubo J., Casinos A. Mechanical properties and chemical composition of avian long bones. *European J Morphology*. 2000 Apr; 38(2):112-21.
  44. Dawson-Hughes, В. Профилактика. В кн.: Риггз Б.Л.,

- Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000. 363-80.
45. de Margerie E., Robin J.-P., Verrier D., Cubo J., Groscolas R., Castanet J. Assessing a relationship between bone microstructure and growth rate: a fluorescent labelling study in the king penguin chick (*Aptenodytes patagonicus*). *J Experimental Biology*. 2004;207(5):869-79.
  46. Delmas P.D. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 2002;359:2018-26.
  47. Dempster, D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000. 85-108.
  48. Dostert A., Heinzl T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Current Pharmaceutical Design*. 2004;10(23):2807-16.
  49. Downey P.A., Siegel M.I. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical Therapy*. 2006;86(1):77-91.
  50. Duriez J., Ghose J.P., Flautre B. La resorption ou lyse periosteocytaire et son role possible dans la destruction du tissu osseux. *Presse Med*. 1965;73(45):2581-6.
  51. Eriksen E.F., Melsen F., Mosekilde L. Медикаментозная терапия. Схемы лечения, стимулирующие костеобразование. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000. 437-70.
  52. Feng J.Q., Ye L., Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(4):285-91.
  53. Frost H.M. In vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg Am*. 1960;42-A:138-43.
  54. Frost H.M. New targets for the studies of biomechanical, endocrinologic, genetic and pharmaceutical effects on bones: bone's "nephron equivalents", muscle, neuromuscular physiology. *J Musculoskeletal Research*. 2000;4(2):67-84.
  55. Frost, H.M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskelatal disorders. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2000;1(1):5-9.
  56. Frost H.M. Seeking genetic causes of "osteoporosis:" insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *Bone*. 2001 Nov;29(5):407-12.
  57. Gallagher J.C. Медикаментозная терапия. Кальций и витамин D. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000. 403-22.
  58. Hardiman D.A., O'Brien F.J., Prendergast P.J., Croke D.J., Staines A., Lee T.C. Tracking the changes in unloaded bone: morphology and gene expression. *Europ J Morphology*. 2005;42(4/5):208-16.
  59. Hayes W.C., Myers E.R. Биомеханика переломов. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000. 109-34.
  60. Heller-Steinberg M. Ground substance, bone salts, and cellular activity in bone formation and destruction. *Am J Anat*. 1951;89(3):347-79;
  61. Ingram R.T., Park Y.K., Clarke B.L., Fitzpatrick L.A. Age- and gender-related changes in the distribution of osteocalcin in the extracellular matrix of normal male and female bone. Possible involvement of osteocalcin in bone remodeling. *J Clin Invest*. 1994;93(3):989-97.
  62. Ingram R.T., Collazo-Clavell M., Tieg R., Fitzpatrick L.A. Paget's disease is associated with changes in the immunohistochemical distribution of noncollagenous matrix proteins in bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(5):1810-20.
  63. Jowsey J., Riggs B.I., Kelly P.J. Mineral metabolism in osteocytes. *Mayo Clin Proc*. 1964;39:480-4.
  64. Kim D.G., Brunski I.B., Nicoletta D.P. Microstrain fields for cortical bone in uniaxial tension: optical analysis method. *Proc Inst Mech Eng H*. 2005;219(2):119-28.
  65. Lanyon L., Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a-hypothesis. *J Bone Miner Res*. 2001;16(11):1937-47.
  66. Lawson A.C., Czernuszka J.T. Collagen-calcium phosphate composites. *Proc. Instn. Mech. Engrs*. 1998;212, Pt H:413-25.
  67. Lipp W. Neuuntersuchungen des Knochengewebes. III. Histologisch erfassbare Lebensau Berungen der Osteozyten in embryonalen Knochen des Menschen. *Anat Anz*. 1956;102(18-21):361-72.
  68. Lipp W. Aminopeptidase in bone cells. *J Histochem Cytochem*. 1959;7(3):205.
  69. Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling. *Bone*. 1991;12(6):391-400.
  70. Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*. 2000;26(1):1-6.
  71. Melton III L.J. Эпидемиология переломов. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000. 449-72.
  72. Nichols G., Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. *Pediatrics* 1971;47(1) Suppl 2:211-28.
  73. Orellana M.F., Smith A.K., Waller J.L., DeLeon E., Borke J.L. Plasma membrane disruption in orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res*. 2002;81(1):43-7.
  74. Palumbo C., Palazzini S., Zaffe D., Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat (Basel)*. 1990;137(4):350-8.
  75. Petrov N., Pollack S.R. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons. *Biorheology*. 2003;40(1-3):347-53.
  76. Remagen W., Caesar R., Heuck F. Elektronenmikroskopische und mikroradiographische Befunde am Knochen der mit Dihydrotachysterin behandelten Rattel. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1968;345(3):245-54.
  77. Revell P.A., al-Saffar N., Kobayashi A. Biological reaction to debris in relation to joint prostheses. 1997;211(2):187-97.
  78. Rubin C.T. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(3):397-402
  79. Rubin C.T., Gross T.S., McLeod K.J., Bain S.D. Morphologic stages in lamellar bone formation stimulated by a potent mechanical stimulus. *J Bone Miner Res*. 1995;10(3):488-95.
  80. Schaffler M.B., Burr D.B. Stiffness of compact bone: Effects of porosity and density. *J Biomech*. 1988;21(1):13-6; Цитировано по Martin R.B. [1991].
  81. Skedros J.G., Grunander T.R., Hamrick M.W., John G. Spatial distribution of osteocyte lacunae in equine radii and third metacarpals: considerations for cellular communication, microdamage detection and metabolism. *Cells Tissues Organs*. 2005;180(4):215-36.
  82. Skerry T.M., Suswillo R., el Haj A.J., Ali N.N., Dodds R.A., Lanyon L.E. Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1990;46(5):318-26.

83. Skerry T.M., Suva L.J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array. *Cell Biochem Funct.* 2003;21(3):223-9.
84. Skerry T.M. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):117-23.
85. Skerry T.M., Lanyon L.E. Systemic and contralateral responses to loading of bones. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):753.
86. Stringa E., Filanti C., Giunciuglio D., Albin A., Manduca P. Osteoblastic cells from rat long bone. I. Characterization of their differentiation in culture. *Bone.* 1995 Jun;16(6):663-70
87. Tami A.E., Schaffler M.B., Knothe Tate M.L., Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology.* 2003;40(6):577-90;
88. Taylor T.G., Belanger L.F. The mechanism of bone resorption in laying hens. *Calcif Tissue Res.* 1969;4(2):162-73.
89. Turner C.H. Editorial: do estrogens increase bone formation? *Bone.* 1991;12(5):305-6.
90. Turner C.H. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. *Bone.* 1991;12(3):203-17.
91. Turner, C.H. Forwood M.R., Rho J.Y., Yoshikawa T. Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. *J Bone Miner Res.* 1994;9(1):87-97;
92. Turner C.H., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Miner Res.* 1995;10(10):1544-9.
93. Wang X., Li X., Shen X., Agrawal C.M. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone. *Ann Biomed Eng.* 2003;31(11):1365-71.
94. Wang X., Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age. *Ann Biomed Eng.* 2004;32(1): 123-35.
95. Weiner S., Traub W. Bone structure: from angstroms to microns. *FASEB J.* 1992 Feb;6(3):879-85;
96. Wolff J. Das Gesetz der Transformation der inneren Architektur der Knochen bei pathologischen Veränderungen der äusseren Knochenform. *Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Sitzung der phys.-math. Classe v. 21. April. — Mittheilung v. 13. Man. 1884, 23 s.*

---

Сведения об авторах:

Аврунин Александр Самульевич – д.м.н. старший сотрудник отделения диагностики заболеваний и повреждений  
a\_avrunin@mail.ru;

Тихилов Рашид Муртузалиевич – д.м.н. профессор, директор;

Шубняков Игорь Иванович – к.м.н. Ученый секретарь

E-mail: shubnyakov@mail.ru;

Паршин Лев Константинович – к.т.н. доцент кафедры сопротивления материалов СПб государственного политехнического университета;

Мельников Борис Евгеньевич – д.т.н. профессор заведующий кафедрой сопротивления материалов СПб государственного политехнического университета

E-mail: melnikovboris@mail.ru.

*Рукопись поступила 11.03.2012*